

## ⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-93130

⑩ Int.Cl.  
A 61 K 45/02識別記号  
厅内整理番号  
7043-4C

⑪ 公開 昭和61年(1986)5月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

③発明の名称 低投与量にてヒトの各種病気を系統的に処置するためのア-インタフェロン含有剤  
 ②特願 昭60-218143  
 ②出願 昭60(1985)10月2日  
 ④優先権主張 ③1984年10月5日 ③西ドイツ(D E) ③P3436637.7  
 ⑤発明者 ヨハン フリードリッヒ ドイツ連邦共和国、7901 ヒュッテイシャイム、ハムラン  
 ヒ フォン アイヒボーゲン 6番  
 ルン  
 ⑥出願人 ピオフェロン ピオヒ ドイツ連邦共和国、7958 ラウプハイム 1、エルビン・  
 エミシェ サブスタンツエン ゲゼルシャフト  
 ミット ベシユレングテル ハフツング  
 ウント コムパニー  
 ⑦代理人 弁理士 浜田 治雄  
 最終頁に統く

## 明細書

## 1. 発明の名称

低投与量にてヒトの各種病気を系統的に  
 処置するためのア-インタフェロン含有  
 剤

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 約 6.0 kg の体重と 1.7 m<sup>2</sup> の体表面積とを有する成人患者に対し日数乃至月数の間隔で投与するよう、1日投与量として 0.1 ~ 2,000,000 国際基準単位 (I.E.) (約 1.0 ~ 2.00 μg に相当) を投与する、ヒトの病気を系統的に処置するためのア-インタフェロン含有剤。
- (2) 腫瘍 (充実性腫瘍および悪性血液系統疾患) を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (3) 腫瘍を再発予防するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (4) 急性ウイルス病を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (5) 慢性ウイルス病を処置するための特許請求

## の範囲第1項記載の薬剤。

- (6) 急性ウイルス病を予防するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (7) 慢性ウイルス病を予防するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (8) ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) に起因する病気を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (9) 尖形コンジローマを処置するための特許請求の範囲第8項記載の薬剤。
- (10) 乾癥症を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (11) 専常性乾癥を処置するための特許請求の範囲第10項記載の薬剤。
- (12) アレルギー症を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (13) 気管支喘息を処置するための特許請求の範囲第12項記載の薬剤。
- (14) クローン病を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。

- (15) 筋萎縮性側索硬化症を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (16) 脊髄を処置するための特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (17) 脳腫に起因する疼痛を処置するための特許請求の範囲第1-2項記載の薬剤。
- (18) ヒト細胞によりまたは遺伝子工学法により產生される $\tau$ -インターフェロンを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (19)  $\tau$ -インターフェロンを含有する薬剤と、他のインタフェロンおよび/または白血球により形成されたもしくは遺伝子工学法により產生された他の細胞媒体とを含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (20) 脳腫、ウイルス病、乾癐、喘息および疼痛の治療に従来使用されている他の物質をさらに添加したことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の薬剤。
- (21) 静脈内、筋肉内または皮下の投与形態であることを特徴とする特許請求の範囲第1項乃

至第1-7項のいずれかに記載の $\tau$ -インターフェロン含有剤。

- (22) ポリペプチド治療の當業者に知られた投与形態で投与されることを特徴とする特許請求の範囲第2-1項記載の薬剤。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 〔発明の要約〕

約6.0 kgの体重と1.7 m<sup>2</sup>の体表面積とを有する成人患者に対し日数乃至月数の間隔で投与するよう、1日投与量として0.1 ~ 2,000,000国際基準単位(I.U.) (約10 ~ 200 μgに相当)を投与するヒトの病気を系統的に処置するための $\tau$ -インターフェロン含有剤につき開示する。

本発明は、低投与量にてヒトの各種の病気を系統的に処置するための $\tau$ -インターフェロン含有剤に関するものである。

従来公知の全てのインタフェロンは、その構造遺伝子のヌクレオチド配列間並びにそのアミノ酸配列間における同族性に基づいて明確に3

種の群、すなわち $\alpha$ -IFN、 $\beta$ -IFNおよび $\tau$ -IFNに分類される。

これらの使用されている名称は「インタフェロン命名委員会」(ジェー・ウイルセク(1983)によりアルチベス・オブ・バイロジー、第77巻、第283-285頁に記されている)の最新の提案にしたがっている。上記の主たる基準に加え、 $\tau$ -IFN群を特性化するには、上記他の群のインタフェロンと免疫学的に交差反応せずかつ $\alpha$ -IFNおよび $\beta$ -IFNとは異なりpH2において生物学的不安定性を示すことに注目することができる。

$\tau$ -IFNは全体的に白血球を刺戟するので薬剤の分野によれば一般にバフィーコートと呼ばれ、ミトゲン、抗原または特異性抗体により複雑な過程で、たとえばインタロイキン1(IL1)、インタロイキン2(IL2)、コロニー刺戟因子(CSF)、移動阻止因子(MIF)、マクロファージ活性因子(MAF)、脳腫瘍因子(TNF)、リンホトキシン(LT)

および機維芽細胞成長因子(FGF)のような多数の他の因子(媒体)と一緒に产生される。これら他の因子はジェー・エー・ゲオルギアデス等により「インタフェロンおよびその用途」(ピー・イー・ケイムおよびダブリュー・エー・カーター編)、スプリングラー出版(1984)に記載され、さらにピー・エッチ・ワクスマント、「リンホトキシンの生物学」、エス・コーヘン等編、アカデミー・プレス出版(1979)に記載されている。

リンパ球のサブ群により形成されるような因子を一般にリンホキンと呼ぶ。この群に $\tau$ -IFNも属し、主としてT-リンパ球により产生される。 $\tau$ -IFNを产生するT-リンパ球の合成自身も上記因子の存在により影響を受ける。さらに、 $\tau$ -IFNを構造的に产生する現在の確立した或いは形質転換された細胞ラインは、エヌ・フジイ等によりジャーナル・イミニーノロジー、第130巻、第1683-1686頁に記載され、さらにエー・ツロトニク等によ

のジャーナル・イミューノロジー、第131巻、第794-800頁に記載されている。

ヒト粗製r-IFNを得るために好適方法は次のように記載されている。出発材料としては保存血のリンパ球リッチな血漿フラクション、いわゆる「バフィーコート」を使用し、これを貯蔵すると共に600-800gの慎重な遠心分離により血漿残渣から分離する。ペレット化した全白血球を予備加温された媒体中に細胞5,000,000個/mlの濃度で懸濁させる。この細胞懸濁物の所定量を、適当な培養容器において、ミトゲン（たとえばフィトヘマグルチニン）およびホルボルエステル（たとえばホロボルミリスチル酢酸（PMA））を添加した後に37℃にて振盪機で70時間まで培養する。r-IFN含有の培養上澄みを遠心分離により採取し、そして使用するまで4℃にて貯蔵することができる。一般に、このように得られた生成物は1ml当たり約10,000国際基準単位(I.E.)のr-IFNを含有する。

r-IFN含有量は、CPE-還元テストにより適当な標準細胞（たとえば、WISH）において試験ウイルス（たとえば、ネズミのEMC）を用いてナショナル・インスチチュート・オブ・ヘルス（U.S.A.）の基準Gg23-901-530にしたがい生成物の抗ウイルス活性として測定される。

r-IFN製剤を得るための他の方法は、ワイ・ケー・アップ等により「感染および免疫」（1981年10月）、第34巻、第131-133頁並びに米国特許第4,376,821号および第4,376,822号さらに第4,460,685号公報に記載されている。

ヒトr-IFN製剤を得るための基本的な他の方法は、ヒトの構造遺伝子を適当なベクターにより異質の宿主細胞中へ導入して行なわれる。これらの組換遺伝子は、構造的に或いは宿主細胞の特異性誘発物質の添加により発現される。

たとえ構造遺伝子において、必然的に誘導されうるアミノ酸配列の合成をもたらすような明

確なヌクレオチド配列が存在するとしても、宿主細胞により產生される生成物のr-IFN分子は必ずしも天然に產生されるr-IFNと同一でない。「後処理」により特異作用を維持しながらこの変化を得る可能性は、いわゆる蛋白質設計により拡大され、その構造遺伝子を化学的または生化学的な完全合成もしくは変換によって変化させることができる。

ヒト遺伝子を受け入れるための宿主細胞としてはバクテリヤ（たとえばイー・コリ）（たとえばジー・シモンス等によりジーン、第28巻、第55-64頁（1984）に記載されている）の他に酵母（たとえばサッカロミセス・セレビシ）（たとえばアール・デリンク等によりヌクレイック・アシード・リサーチ、第11巻、第1819-1837頁（1983）に記載されている）または真核細胞（たとえば支那ハムスター卵細胞）（たとえばエス・ジー・シャイル等によりプロシーディング・ナショナル・アカデミー・サイエンス・U.S.A.、第80

巻、第4654-4658頁（1983）に記載されている）または猿細胞（たとえば、ピー・ダブリュー・グレイ等により、ネイチャー、第295巻、第503-508頁（1982）に記載されている）を使用することができる。

これらの系のいずれかにおいてr-IFNは培養液1ml当たり100,000 I.E.以上の濃度まで蓄積し、或いは宿主自身に蓄積してこれを細胞の蛋白質含有量の25%まで蓄積させる。

上記方法により得られたr-IFN生成物の蓄積または精製は、次の方法を単独でまたは組み合せて用いることにより行なうことができる：

1. 調節された多孔質ガラス（CPG）またはシリカゲル；
2. ゲル通過（たとえばAcA54またはセファセルS200）；
3. イオン交換クロマトグラフィー（CM-セファロースまたはホスホセルロースまたはDEAE-セルロース）；
4. 親和性クロマトグラフィー（ConA-セ

ファロースまたはポリ- $\alpha$ -セファロースまたはCu-キレート-セファロース) ;

5. 免疫親和性クロマトグラフィー(抗- $\alpha$ -IFN-セファロース) ;

6. HPLC(たとえば逆転相材料による)。

対応の方法はワイ・ケー・アップ等、「ヒト $\tau$ -（免疫）インタフェロンの部分精製および特性化」、プロシードィング・ナショナル・アカデミー・サイエンス・U.S.A.、第78巻、第1601～1605頁(1981)或いはディー・ノビック等、EMBOジャーナル、第2巻、第1527～1530頁(1983)、或いはドイツ特許第3136166 A号公報に記載されている。

適当な組み合せにより、電気泳動的な均一性まで精製することが可能であり、現在これにより得られている最高の特異活性は100,000,000～200,000,000 I.E.である一方、記載された平均値は10,000,000～50,000,000 I.E.である。

従来、インタフェロン( $\alpha$ -IFN、 $\beta$ -

IFN、 $\tau$ -IFN)は極めて異なる投与量および投与法により患者に治療投与されている。毎週1回もしくは多数回投与される約10,000,000 I.E.までの投与量は、低投与量といわれ、また20,000,000～50,000,000 I.E.の投与量は高投与量といわれる。

インタフェロンの治療用途の初期には、適当な生物工学的製造法が存在しなかったため、これらの物質は極く僅かの量しか使用できず、したがって3,000,000 I.E.より少ない投与量しか投与できなかった。それより多い投与量は、 $\alpha$ -IFNおよび $\beta$ -IFNにおいて1970年代の中頃以来、また $\tau$ -IFNについては1～2年前から可能となった。それ以来、系統的処置においては3,000,000 I.E.より少ない投与量が一般に耐性および毒性研究並びに薬理学的研究に使用されている。

$\alpha$ -IFNおよび $\beta$ -IFNについて、腫瘍およびウイルス病の系統的処置に際し約3,000,000 I.E.までの投与量は有効でないか或いはそれ以

上の投与量が使用されている〔腫瘍：ジェー・エム・キルクウッドおよびエム・エス・エルンストップ、ジャーナル・クリニカル・オンコロジー、第2巻、第336～352頁(1984)；エー・ビリアウ、コントロールド・オンコロジー、第20巻、第251～269頁(1984)；イー・エム・ボンネムおよびアール・ジェー・スピーゲル、ジャーナル・バイオロジカル・リスペクトティブ・モディフィケーション、第3巻、第580～598頁(1984)；ウイルス病：ティー・シー・メリガン等、N. Engl. J. Med.、第298巻、第981～987頁(1978)；イー・ハイデマン等、ドイツチエン・メジカル・ウィツセンシャフトリッヒカイト、第107巻、第695～697頁(1982)；エス・レビン、イスラヘル・ジャーナル・メディカル・サイエンス、第19巻、第955～958頁(1983)；エー・ビリアウ(上記)、エフ・ビー・グリーンベルクおよびエム・ダブリュー・ハーモン、ジェー・エ

ー・アームストロング(ピー・イー・ケイムおよびダブリュー・エー・カーター編)、「インタフェロンおよびその用途」、スプリンガー出版、ベルリン(1984)〕。局部治療(腫瘍内、腫瘍外、心室内、卵胞内、病巣内、病巣外または鼻孔内投与)においてのみ3,000,000 I.E.未満の投与量が、高投与量(上記文献)の系統的用途とほぼ同様な効果を局部的に示す。

帯状疱疹のような急性ウイルス病の場合、体重1kg当たり毎日500,000 I.E.の $\alpha$ -IFNまたは $\beta$ -IFNが有効であり、すなわち成人の場合毎日約30,000,000 I.E.である〔ティー・シー・メリガン(上記)；イー・ハイデマン等、オンコロジー、第7巻、第210～212頁(1984)〕。慢性の活性B型肝炎のような慢性ウイルス病の場合、一般に3,000,000～10,000,000 I.E.の $\alpha$ -IFNまたは $\beta$ -IFNを毎日または週に3回投与する(アール・ミュラー等、ツアイト・ガストロエンテロロジー、第20巻、第105～109頁

(1982) : エー・ビリアウ (上記) ; エスレビン (上記) )。

試験管内実験に基づき、 $\tau$ -IFNは $\alpha$ -IFNまたは $\beta$ -IFNよりも低い抗ウイルス活性であると推定される (たとえばエー・ムノズ、エル・カラスコ: FEMS・マイクロバイオロジー・レタース、第21巻、第105-111頁 (1984))。これらに基づき、 $\tau$ -IFNはウイルス病の系統的治療には従来使用されていなかった。

従来、腫瘍を有する患者は、第1期相段階の範囲内でのみ処理されていた。したがって、これら病気における $\tau$ -IFNの治療効果についての報告は得られていない [エス・ヤマザキ、ジャバニーズ・ジャーナル・メディカル・サイエンス・バイオロジー、第37巻、第209-223頁 (1984) ; エス・エー・シャーウィン等、ジャーナル・バイオロジカル・リスペクチブ・モジリケーション、第3巻、第559-607頁 (1984) ; ジェー・ユー・グッ

タマン等、カンサー・リサーチ、第44巻、第4164-4171頁 (1984) ; ニーデルレ等 (エッチ・キルシナーおよびエッチ・シンケンス編)、「インタフェロン系の生物学」 (1984)、エルセvier出版、アムステルダム (1985) ]。

従来、 $\tau$ -IFNは乾癥、アレルギー症、クローン病、筋萎縮性側索硬化症および疼痛には使用されていない。

$\tau$ -IFNの治療効果に対する幾つかの臨床試験において、種々の病気を有する患者が処置された。 $\tau$ -IFNの最適有効投与量を決定するため、毎週1回または多数回50,000I.E.~100,000,000 I.E.の投与量が系統的に投与された。これらの研究において驚くことに、 $\tau$ -IFNは $\alpha$ -IFNもしくは $\beta$ -IFNとは異なり極めて多くの病気に治療上有効でありかつ $\tau$ -IFNの有効投与量は全ての病気において0.1~2,000,000 I.E.、すなわち10~200 $\mu$ gの範囲の極めて低い投与量であることが示

された。このような低投与量で治療された患者の場合、それより高い投与量で得られた効果と同様な $\tau$ -IFNの効果がしばしば確認された。高投与量に対するこの極めて低い投与量の利点は、特に2名の患者において印象的に示され、 $\tau$ -IFNの治療効果は投与量を高めた患者におけると同様に出現した (実施例1および2)。低投与量における $\tau$ -IFNの効果は、たとえば副腎腫 (実施例No.1~3)、偽粘液腫 (実施例No.4)、乳房腫 (実施例No.5)、免疫細胞腫 (実施例No.6)、黒色腫 (実施例No.7)、ホジキン病 (実施例No.8)、シュミンケ腫瘍 (実施例No.9)、滑液肉腫 (実施例No.10) および脾腫癌 (実施例No.11) のような各種の腫瘍において示された。

特に驚異的な効果は、たとえば慢性の活性B型肝炎 (実施例No.12)、帯状疱疹 (実施例No.13および14) 並びにコンジローマ (実施例No.15) において示された。 $\tau$ -IFNは、これらの病気において僅少の試験管内活性にもか

かわらず $\alpha$ -IFNもしくは $\beta$ -IFNと同じ投与量におけるだけでなく、これら両種のインターフェロンよりも相当低い投与量においてさえ治療効果を示した。

同様に、次の病気においても $\tau$ -IFNの効果が示された: 喘息 (実施例No.16)、クローン病 (実施例No.17)、筋萎縮性側索硬化症 (実施例No.18) および疼痛 (実施例No.1, 2, 3, 9および10)。

系統的処置につき、天然 $\tau$ -IFNおよび組換 $\tau$ -IFNは次のように投与することができる: 1回または数分間、数時間、数日または数週間にわたる静脈内投与、筋肉内投与および/または皮下投与。腫瘍内、腫瘍外、病巣内もしくは病巣外の投与においても局部投与と同様に系統的作用が得られる。全ての投与形態において当業者に知られた投与形態を使用することができ、たとえばマイクロカプセルおよび超微小カプセル、リボソームおよびプラスターとすることができる。毎日100,000 I.E. (すなわち約

$10 \mu\text{g}$ ) ~  $2,000,000$  I.E. (すなわち約 200  $\mu\text{g}$ ) の投与量を毎日 1 回投与することができ、或いは多数回に分割投与することができる。数日にわたる投与の場合  $0.1 \sim 2.0 \times 10^6$  I.E. (すなわち約 10 ~ 200  $\mu\text{g}$ ) を次のようにして投与することができる:

- (a) 每日連続して、
- (b) 2 ~ 6 日間全部
- (c) 1 週間 1 回
- (d) 2 ~ 4 週間全部
- (e) 毎月 1 回
- (f) 病状が悪化した都度。

$0.1 \sim 2.0 \times 10^6$  I.E. の投与量は体重 60 kg および体長 170 cm (体表面積 1.74 m<sup>2</sup> に相当) の患者に対するものである (ドゥボア・アンド・ドゥボア、Arch.intern.Med.、第 17 卷、第 863 頁 (1916))。したがって、個々の患者については個人当たりの投与量は体表面積 1 m<sup>2</sup> 当り  $0.06 \sim 1.2 \times 10^6$  I.E. となる。

ドーインタフェロン製剤の効果を高めるには、

次の物質をさらに添加することができる:

- (a) 他のインタフェロンおよび / または白血球により形成されたまたは遺伝工学法で產生された細胞媒体、たとえば IL1, IL2, CSF, MIF, MAF, TNF, LT および FGF などの投与;
- (b) 脳癌、ウイルス病、乾癥、アレルギー症および疼痛の治療に従来使用されている物質、たとえばアルキル化剤、フォール酸拮抗剤、核酸物質代謝の代謝防止剤、紡錘毒、抗生物質、免疫治療剤、ピリミジン同族体、プリンスクレオシド、アミン、トリアゾールスクレオシド、コルチコイド、カルシウム、抗ヒスタミン剤、レチノイド、感光性物質、リボキシゲナーゼもしくはシクロオキシゲナーゼの阻止剤、フマール酸およびその塩、麻酔薬、精神医薬、局部麻酔薬、鎮痙剤、抗リューマチ剤、カルシウム拮抗剤およびベータブロッカー剤などの投与。

これに関する詳細な論文およびその他の物質

は UICC (Hrsg.) によりクリニッシェ・オントロジー、スプリングラー出版 (1982) に記載され、ジェー・フィッシャー (Hrsg.) によりポケットブック・オブ・オンコロジー、アーバンおよびシュバイツェンベルク (1983) に記載され、イー・デ・クレルクによりバイオケミカル・ジャーナル、第 205 卷、第 1 ~ 13 頁 (1982) に記載され、ケー・ジー・ニコルソンによりランセット、第 2 卷、第 503 ~ 506 頁、第 562 ~ 564 頁、第 617 ~ 621 頁、第 677 ~ 682 頁、第 736 ~ 739 頁 (1984) に記載され、さらにブランーファルコ等によりデルマトロジー・アンド・ベネロロジー、第 3 版、スプリングラー出版、ベルリン (1984) に記載され、ピー・ニーチェにより疼痛治療の実際、第 1 ~ 10 頁 (1984) に記載され、エッチ・ジェー・センおよびエー・グラウスにより、メドウェルト、第 35 卷、第 1235 ~ 1240 頁 (1984) およびケー・エム・ホーレーにより N. Engl. J.

Med.、第 313 卷、第 84 ~ 95 頁 (1985) に記載されている。

- (c) たとえば臨床腫瘍学、スプリングラー出版 (1982) に UICC (Hrsg.) により記載されたような放射能物質を照射または導入することによる放射線治療。

各投与形態の製剤を作成するには、当業者に知られた助剤、たとえば血清蛋白質 (たとえばヒト血清アルブミン)、緩衝物質 (たとえば磷酸塩)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水並びに塩類もしくは電解質、たとえばプロタミン硫酸塩、磷酸二ナトリウム、磷酸二カリウム、塩化ナトリウムおよび亜鉛塩が使用される。

#### 実施例 1

患者: ジー・エス、男性、57 才、体重 91 kg、身長 182 cm

診断: 右側上腕骨における骨転移を有する副腫腫。

右腕の強度の疼痛および減少した運動性  
物質：イー・コリからのヒト $\tau$ -IFN製剤  
投与法：筋肉内

治療法：2週間にわたり毎週4回100 $\mu$ gを  
投与し、次いで投与量を200, 400,  
800および1600 $\mu$ gに増加  
次いで4週間にわたり毎週1回2100  
 $\mu$ g

結果：100 $\mu$ gを1回注射した後、疼痛は明  
らかに減少しかつ患者は腕を極めて良好  
に運動させることができ、100 $\mu$ gを  
8回注射した後に疼痛はもはや認められ  
なかった。2100 $\mu$ gを1回注射して  
から4日後、再び上腕部に疼痛が生じた。

#### 実施例2

患者：ピー・エッチ、男性、51才、体重84  
kg、身長182cm

診断：肺転移および骨転移を有する副腎腫  
骨盤領域および腰椎-仙骨領域における  
疼痛

日50 $\mu$ g投与し、次いで7日間にわたり  
毎日100 $\mu$ gを投与し、かつDFMOを毎日3×4g投与した。

結果：7日目に疼痛は減少し、14日に患者  
は完全に疼痛がなくなった。12日以降  
尋常性乾癬が減退し、治療の終りにはほ  
ぼ完全に消滅した。

17日間の治療の後、患者が退院する際  
皮膚および肝臓転移の部分的減退が認め  
られた。患者の一般的所見は明らかに改  
善された。

#### 実施例4

患者：エフ・ディー、男性、46才、体重64  
kg、身長183cm

診断：腹膜に4個の瘻を有する腹膜偽粘液腫  
物質：イー・コリからのヒト $\tau$ -IFN製剤  
投与法：筋肉内  
治療法：2週間にわたり毎週4回100 $\mu$ g  
結果：100 $\mu$ gを3回注射した後、4個の瘻  
のうち2個が消滅した。

物質：イー・コリからのヒト $\tau$ -IFN製剤  
投与法：筋肉内

治療法：2週間にわたり毎週4回100 $\mu$ gを  
投与し、その後投与量を200 $\mu$ gまで  
増加

結果：100 $\mu$ gを2回注射した後、疼痛は明  
らかに減少しかつ100 $\mu$ gを3回注射  
した後さらに疼痛が減少した。200 $\mu$ g  
を4回注射した後、疼痛が再び増大した。

#### 実施例3

患者：ダブリュー・アール、男性、74才、体  
重64kg、身長170cm

診断：皮膚、肺および骨の転移を伴う副腎腫  
尋常性乾癬

物質：イー・コリからのヒト $\tau$ -IFN製剤お  
よびジフルオロメチルオルニチン(DFM  
MO)

投与法： $\tau$ -インタフェロンは静脈内、DFM  
MOは経口投与

治療法：先ず $\tau$ -IFNを10日間にわたり毎

#### 実施例5

患者：ケー・ダブリュー、男性、59才、体  
重73kg、身長178cm

診断：拡散性の骨髄および肝臓浸潤並びに過度  
の背椎増殖を伴なう悪性乳房腫

物質：イー・コリからのヒト $\tau$ -IFN製剤  
投与法：静脈内

治療法：5週間にわたり毎週5回50 $\mu$ g

結果：5週間の治療の後、肥大した肝臓の量的  
減少および1700E/1から1000  
E/1までのアルカリホスファターゼの  
減少（正常値は約190E/1である）  
が認められた。

#### 実施例6

患者：ユー・エフ、54才

診断：進行性多形細胞免疫症

物質：イー・コリからのヒト $\tau$ -IFN製剤  
投与法：静脈内

治療法：4週間にわたり毎週5回50 $\mu$ g

結果：2週間の治療の後、症状はもはや進行性

でなくなり、さらに2週間の後リンパ節の膨張が減退した。

#### 実施例7

患者：エッチ・イー、男性

診断：悪性黒色腫の拳大の皮膚転移、主腫瘍は外科除去した。

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：静脈内

治療法：5週間にわたり毎週3～5回 $100\mu g$

結果：3週間の治療の後、転移は90%減少し、次いで安定した。

#### 実施例8

患者：ジー・ケー、男性、50才、体重85kg、身長172cm

診断：ホジキン病、段階IVb、肝臓、肺骨盤および腹部リンパ節における転移

物質：ヒト白血球からのヒトア-IFN製剤

投与法：先ず皮下投与、次いで静脈内投与

治療法：3週間にわたり毎日、 $0.01 \times 10^6$  の投与量を $1.0 \times 10^6$  I.E.まで増加

治療法：毎日 $50\mu g$

結果：14日間の治療後、肋膜浸潤は消失した。

#### 実施例11

患者：エッチ・ケー、男性、体重86kg、身長181cm

診断：肝臓転移を伴なう肝癌

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：静脈内

治療法：毎日 $100\mu g$

結果：2日目以降、明らかに腫瘍の疼痛が減少した。患者は強い麻酔剤の必要量が明らかに減少した。

#### 実施例12

患者：エム・ケー、女性、39才

診断：慢性の活性B型肝炎

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：静脈内

治療法：10週間にわたり毎週5回、投与量を $0.05 \times 10^6$  I.E.から $2.0 \times 10^6$  I.E.まで増加させた。

結果：治療の終了時に肝臓転移の明らかな減少が確認された。さらに、B-症状が改善された。

#### 実施例9

患者：ジー・ピー、男性、61才

診断：肺転移の再発を伴なうシュミンケ腫瘍

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：静脈内

治療法：12週間にわたり土曜日を除いて毎日 $0.5 \times 10^6$  I.E.

結果：12週間の治療の後、肺転移の再発が遅延されて部分的治癒が確認された。患者は臨床から解放された。

#### 実施例10

患者：ピー・シー、女性、36才、体重52kg

診断：肺および肋膜転移並びに肋膜浸潤を伴なう滑液肉腫。

主腫瘍は脚部切断により除去した。

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：静脈内

結果：治療中、DNA-Pは17422から5546まで低下した。

#### 実施例13

患者：イー・エス、女性

診断：聴覚障害および顔面麻痺を伴なう耳の帯状疱疹

物質：白血球からのヒトア-IFN製剤

投与法：筋肉内

治療法：5日にわたり毎日2回 $0.5 \times 10^6$  I.E.

結果：5日間の治療の後、帯状疱疹はほぼ完全に治癒し、かつ神経の機能が正常化された。

#### 実施例14

患者：ティー・エス、男性、51才

診断：顔面麻痺を伴なう耳の帯状疱疹

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：筋肉内

治療法：5日にわたり毎日2回 $100\mu g$

結果：5日間の治療の後、帯状疱疹が殆んど治

実施例 1.7

患者：アイー・ビー、男性、44才、体重57kg

診断：クローン病

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：筋肉内または静脈内

治療法：8週間にわたり毎週3～4回、投与量を0.02I.E.から $0.5 \times 10^6$  I.E.まで増加。

結果：クローン指数が治療により290から59まで低下した（クローン指数には、たとえば大便の回数、腹痛、一般所見、体重など多くの因子を考慮に入れる。これは点数をもって評価する。点数が高くなる程、症状は顕著である）。

実施例 1.8

患者：ダブリュー・ダブリュー、男性、61才、体重65kg、身長175cm

診断：筋萎縮性側索硬化症

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

癒し、かつ神経の機能が正常化された。

実施例 1.5

患者：エヌ・エヌ、女性、20才

診断：尖形コンジローマ

物質：イー・コリからのヒトア-IFN製剤

投与法：皮下

治療法：7日間にわたり毎日 $200\mu g$

結果：治療の終了後3週間以内にコンジローマはほぼ完全に消失した。

実施例 1.6

患者：アイー・ケー、女性、56才

診断：気管支喘息

物質：ヒトア-IFN製剤

投与法：皮下

治療法：3日間の間隔でそれぞれ $100\mu g$ づつ3回注射

結果：治療の後、患者の喘息が明らかに減少した。コルチコステロイドを含む薬剤はもはや必要でなかった。テオフィリンの投与は投与量を半分まで減少させた。

投与法：筋肉内

治療法：4週間にわたり毎週3回、投与量を $0.1 \times 10^6$  I.E.から $1 \times 10^6$  I.E.まで増加。その後、4週間にわたり毎週1回 $0.5 \times 10^6$  I.E.。

結果：治療中、上端部の機能が改善された。両手は再び屈曲しつつ伸縮させることができ、さらに肘関節の或る程度の伸縮および屈曲ならびに僅かな回転が可能となつた。肩関節は再び僅かに持ち上げることが可能となつた。

## 特許出願人

ビオフェロン ビオヒュミシェ  
サブスタンツエン ゲゼルシャフト  
ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ウント コムバニー

出願人代理人 弁理士 浜田治雄



第1頁の続き

優先権主張  
③1984年10月5日③西ドイツ(D E)③P3436638.5  
③1985年6月18日③西ドイツ(D E)③P3521733.2  
③1985年9月4日③西ドイツ(D E)③85111184.9

②発明者 フランツ リンク ドイツ連邦共和国、8403 バット アツバツハ、アム コーレンシャクト 5番

②発明者 ハンス ヨアヒム オベルト ドイツ連邦共和国、7958 ラウプハイム、アドルフ・グレーベル・シュトラーセ 12番

②発明者 ヨゼフ ブルゾスカ ドイツ連邦共和国、7958 ラウプハイム、ホツパンベーク 10番